

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения
Аторвастатин-Тева

Регистрационный номер: ЛСР-009512/08 от 28.11.2008

Торговое название препарата: Аторвастатин-Тева

Международное непатентованное название препарата: аторвастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

В 1 таблетке содержится:

активное вещество аторвастатин кальция (в пересчете на аторвастатин) 10,36 мг (10 мг) / 20,72 мг (20 мг) / 41,44 мг (40 мг) / 82,88 мг (80 мг); вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 94,94/189,88/379,76/759,52 мг; повидон 4,00/8,00/16,00/32,00 мг; зудрагит Е100 (бутилметакрилат), диметиламиноэтилметакрилат и метилеметакрилат полимер 1:2:1) 1,50/3,00/6,00/12,00 мг; альфа-токфера макролога сукцинат 3,00/6,00/12,00/24,00 мг; краскоремелоза натрия 5,00/10,00/20,00/40,00 мг; натрия стеарифумарат 1,20/2,40/4,80/9,60 мг; Опадрай YS-1R-7003 (тигана диоксид 0,9375/1,8750/3,7500/7,500 мг; гипромелоза-2910 3сР (E464) 0,8963/1,7926/3,5852/7,1704 мг; гипромелоза-2910 5сР (E464) 0,8963/1,7926/3,5852/7,1704 мг; макролог-400 0,240/0,480/0,960/1,920 мг; полисорбат-80 0,030/0,060/0,120/0,240 мг).

Описание

Таблетки 10 мг. Белые или почти белые капсулообразные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой "93" с одной стороны и "7310" с другой.

Таблетки 20 мг. Белые или почти белые капсулообразные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой "93" с одной стороны и "7311" с другой.

Таблетки 40 мг. Белые или почти белые капсулообразные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой "93" с одной стороны и "7312" с другой.

Таблетки 80 мг. Белые или почти белые капсулообразные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой "93" с одной стороны и "7313" с другой.

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство - ингибитор ГМГ-КоA-редуктазы.

Код ATХ: C10AA05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Аторвастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоA-редуктазы - фермента, определяющего предельную скорость биосинтеза холестерина, ответственного за превращение 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кислоты А в мевалонат, предшественник стеролов, включая холестерин. В печени триглицериды и холестерин включаются в состав липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), поступают в плазму крови и транспортируются к периферическим тканям. Из ЛПОНП образуются липопротеины низкой плотности (ЛПНП), которые катализируются преимущественно посредством взаимодействия с высокоспецифичными рецепторами ЛПНП. Аторвастатин снижает уровни холестерина и липопротеинов в плазме крови за счет ингибирования ГМГ-КоA-редуктазы и синтеза холестерина в печени, а также за счет увеличения количества "печеночных" рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, увеличивающего захват и катаболизм ЛПНП. Аторвастатин снижает продукцию ЛПНП и количество частиц ЛПНП. Аторвастатин вызывает выраженное и стойкое повышение активности рецепторов ЛПНП в сочетании с благоприятными изменениями качества циркулирующих частиц ЛПНП. Дозозависимо снижает уровень ЛПНП у больных с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, резистентной к терапии другими гиполипидемическими средствами. Исследования соотношения доза/эффект показали, что аторвастатин снижает уровень общего холестерина (на 30-46%), холестерина ЛПНП (на 41-61%), аполипопротеина B (на 34-50%) и триглицеридов (на 14-33%), одновременно вызывая, в той или иной степени, возрастание уровня холестерина ЛПВП и аполипопротеина A. Эти результаты оказались аналогичными у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемией, включая пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом. В связи со снижением уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и аполипопротеина B в уменьшается риск сердечно-сосудистых заболеваний и, соответственно, уменьшается риск смерти. Исследование влияния аторвастатина на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность пока еще не завершено. При использовании препарата у похищенных пациентов различий в безопасности, эффективности или достижении целей гиполипидемической терапии в сравнении с общей популяцией не отмечалось.

Фармакокинетика

В吸收ывание. После приема внутрь аторвастатин быстро всасывается в кровь. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается в течение 1-2 часов. C_{max} у женщин выше на 20%, площадь под кривой "концентрация-время" (AUC) - ниже на 10%; C_{max} у больных алкогольным циррозом печени повышается в 16 раз, AUC - в 11 раз. Прием пищи несколько снижает скорость и длительность абсорбции препарата (на 25% и 9% соответственно), однако снижение холестерина сходно с таковым при приеме аторвастатина без пищи. Абсолютная биодоступность аторвастатина составляет примерно 12%, системная биодоступность, определяющая ингибирующую активность в отношении ГМГ-КоA-редуктазы - 30 %. Низкая системная биодоступность обусловлена преисстесенным метаболизмом в слизистой желудочно-кишечного тракта и при первом прохождении через печень.

Распределение. Средний объем распределения аторвастатина составляет примерно 381 л. Связь с белками плазмы крови - 98 %.

Метаболизм. Аторвастатин метаболизируется преимущественно в печени с участием изоферментов СУР3A4, СУР3A5 и СУР3A7 цитохрома Р450 с образованием фармакологически активных метаболитов (ортого- и парагидроксилированные производные, продукты бета-окисления). *In vitro* орто- и парагидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоA-редуктазу, сопоставимое с таковым у аторвастатина. Ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоA-редуктазы примерно 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов.

Выведение. Аторвастатин выводится преимущественно с желчью после печеночного и/или внепечечночного метаболизма (не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции).

Период полувыведения - 14 часов. Ингибирующая активность в отношении ГМГ-КоA-редуктазы сохраняется около 20-30 часов благодаря наличию активных метаболитов. Менее 2% от принятой внутрь дозы препарата определяется в моче. Не выводится в ходе гемодиализа.

Показания к применению

- у пациентов с первичной гиперхолестеринемией, гетерозиготной семейной и несемейной гиперхолестеринемией и комбинированной (смешанной) гиперлипидемией (типы Ila и IIa по Фредриксону) в сочетании с диетой для снижения повышенных уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП, аполипопротеина B и триглицеридов и повышения уровня холестерина ЛПВП;
- для лечения больных с повышенными сывороточными уровнями триглицеридов (типа IV по Фредриксону) и больных с дисбетапопротеинемией (типа III по Фредриксону), у которых диетотерапия не дает адекватного эффекта;
- у больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией для снижения уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП, когда диетотерапия и другие нефармакологические методы лечения оказываются недостаточно эффективными.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- активные заболевания печени или повышение активности «печеночных» ферментов неясного генеза (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы);
- печеночная недостаточность (степень тяжести по классификации Чайлд-Пью A и B);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной малабсорбции.

С осторожностью

Злоупотребление алкоголем, заболевания печени в анамнезе, тяжелые нарушения электролитного баланса, эндокринные и метаболические нарушения, артериальная гипотензия, тяжелые острые инфекции (сепсис), неконтролируемая эпилепсия, обширные хирургические вмешательства, травмы, заболевания скелетных мышц.

Беременность и период лактации

Аторвастатин противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

Неизвестно, выводится ли аторвастатин с грудным молоком. Учитывая возможность нежелательных явлений у грудных детей, при необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Женщины reproductive возраста во время лечения должны использовать адекватные средства контрацепции. Аторвастатин можно назначать женщинам reproductive возраста только в том случае, если вероятность беременности у них очень низкая, и пациентка информирована о возможном риске лечения для плода.

Способ применения и дозы

Обычно начальная доза равна 10 мг 1 раз в сутки. Доза варьирует от 10 до 80 мг/сутки. Препарат можно принимать в любое время дня один раз в сутки независимо от приема пищи. Дозы следует подбирать индивидуально с учетом исходного уровня холестерина ЛПНП, цели терапии и реакции пациента на лечение. В начале и/или во время повышения дозы Аторвастатина-Тева необходимо каждые 2-4 недели контролировать уровни липидов в плазме крови и соответствующим образом корректировать дозу.

Осуществляя коррекцию дозы следует с интервалами не менее 4 недель. Максимальная суточная доза составляет 80 мг.

Для пациентов с установленной ишемической болезнью сердца (ИБС) и других пациентов, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, рекомендуется постановка следующих целей коррекции уровней липидов: холестерин ЛПНП менее 3,0 ммоль/л (или менее 115 мг/дл) и общий холестерин менее 5,0 ммоль/л (или менее 190 мг/дл).

Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия

У большинства пациентов необходимый контроль уровней липидов обеспечивается приемом 10 мг Аторвастатина-Тева один раз в день. Существенный терапевтический эффект наблюдается обычно уже через 4 недели. При длительном лечении этот эффект сохраняется.

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

Лечение пациентов следует начинать с назначения 10 мг Аторвастатина-Тева в день. Осуществляя индивидуальную коррекцию дозы каждые 4 недели, следует довести ее до 40 мг/день. После этого можно увеличивать дозу до максимального уровня, равного 80 мг/день, или применять комбинированное назначение 40 мг Аторвастатина-Тева и секвестранта желчных кислот.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

Назначают в дозе 80 мг 1 раз в сутки.

У пациентов с почечной недостаточностью

Заболевания почек не влияют на концентрацию аторвастатина в плазме крови или степень снижения липидов при его применении; в связи с этим, какой-либо коррекции дозы у пациентов с заболеванием почек не требуется.

У пациентов с печеночной недостаточностью

При печеночной недостаточности может потребоваться снижение дозы или отмена препарата (см. раздел «Особые указания»).

Побочное действие

Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: очень часто - не менее 10%; часто - не менее 1%, но менее 10%; нечасто - не менее 0,1%, но менее 1%; редко - не менее 0,01%, но менее 0,1%; очень редко (включая единичные случаи) - менее 0,01%; частота неизвестна - нежелательные реакции с неизвестной частотой.

Со стороны крови и лимфатической системы: редко - тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: часто - аллергическая реакция; очень редко - анигиоваскулярный отек, анафилактический шок.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль; нечасто - головокружение, парестезия, гипестезия, амнезия, нарушение вкусовых ощущений, бессонница, "кошмарные" сновидения; редко - периферическая невропатия; частота неизвестна - депрессия, потеря или снижение памяти, депрессия, нарушение сна.

Со стороны органа зрения: нечасто - снижение четкости зрения, редко - нарушение зрительного восприятия.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - «шум» в ушах, очень редко - потеря слуха.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - назофарингит, носовое кровотечение, боль в глоточно-гортанной области; частота неизвестна - интерстициальные заболевания легких.

Со стороны ЖКТ: часто - тошнота, метеоризм, запор, диспепсия, диарея; нечасто - отрыжка, рвота, боль в животе, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - гепатит; редко - холестаз; очень редко - почечная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - алопеция, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница; редко - буллезный дерматит, мультиформная эритема; очень редко - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некроз.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто - миалгия, артрит, артрапатия, боль в конечностях, мышечный спазм, боль в спине, приподняться в области суставов; нечасто - боль в шее, мышечная слабость; редко - миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендинопатия, осложненная разрывом сухожилия; частота неизвестна - иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Со стороны репродуктивной системы: очень редко - гинекомастия; частота неизвестна - сексуальная дисфункция.

Общие нарушения: нечасто - астения, слабость, боль в груди, периферические отеки, повышение температуры тела, вялость, увеличение массы тела, анорексия.

Лабораторные показатели: часто - гипергликемия, повышение активности креатинкиназы в сыворотке крови; нечасто - лейкоцитурия, гипогликемия, повышение активности "печеночных" трансаминаз; частота неизвестна - повышение концентрации гликозилированного гемоглобина.

Передозировка

Специфического антидота нет. В случае передозировки должна осуществляться необходимая симптоматическая и поддерживающая терапия. Необходим контроль функции печени и уровня КФК в сыворотке крови. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Действие лекарственных препаратов на эффекты аторвастатина

Риск миопатии при лечении ингибиторами ГМГ-КоA-редуктазы увеличивается при одновременном применении с циклоспорином, фибратами, макролидами (включая эритромицину), азольными противогрибковыми средствами или никотиновой кислотой.

В некоторых редких случаях данные комбинации могут вызывать рабдомиолиз, сопровождающийся почечной недостаточностью. В связи с этим, необходима тщательная оценка соотношения возможного риска и ожидаемой пользы комбинированного лечения (см. раздел «Особые указания»).

Ингибиторы изофермента СУР3A4

Метаболизм аторвастатина осуществляется при участии изофермента СУР3A4. При одновременном применении аторвастатина с ингибиторами изофермента СУР3A4 (например, циклоспорином, макролидами антибиотиками, например, эритромицином и кларитромицином, нефазодоном, азольными противогрибковыми препаратами, например, итраконазолом, и ингибиторами ВИЧ-протеазы) могут возникать лекарственные взаимодействия. При комбинированном применении препаратов могут отмечаться повышенные концентрации аторвастатина в плазме крови.

Одновременное применение с лекарственными средствами, снижающими концентрацию эндогенных стероидных гормонов (в том числе циметидином, кетоконазолом, спиронолактоном), увеличивает риск снижения эндогенных стероидных гормонов.

Ингибиторы транспортного белка ОАТР1В1

Аторвастатин и его метаболиты являются субстратами для транспортного белка ОАТР1В1. Ингибиторы транспортного белка ОАТР1В1 (например, циклоспорин) могут увеличивать биодоступность аторвастатина.

Итраконазол

При одновременном применении аторвастатина и итраконазола было выявлено увеличение AUC до показателя, превысившего норму в три раза.

Ингибиторы протеаз

Одновременное применение аторвастатина с ингибиторами протеаз, известными как ингибиторы изофермента СУР3A4, сопровождалось увеличением концентрации аторвастатина в плазме крови.

Грейпфрутовый сок

Грейпфрутовый сок содержит не менее одного ингредиента, являющегося ингибитором изофермента СУР3A4, и может вызывать увеличение концентрации в плазме крови тех препаратов, которые метаболизируются изоферментом СУР3A4. Суточное потребление 240 мл грейпфрутового сока увеличивало AUC аторвастатина на 37 % и уменьшало AUC активного ортого-дигидрокси-метаболита на 20,4 %. Потребление большого количества грейпфрутового сока (более 1,2 л в день в течение 5 дней) увеличивало AUC аторвастатина в 2,5 раза, а AUC активных ингибиторов ГМГ-КоA-редуктазы (аторвастатина + его метаболитов) - в 1,3 раза. В связи с этим потребление больших количеств грейпфрутового сока в период лечения аторвастатином не рекомендуется.

Индукторы изофермента СУР3A4

Одновременное применение аторвастатина с лекарственными препаратами, индуцирующими изофермент СУР3A4 (рифампицин, феназон, эфавиренц, препараты Зверобоя проприяльянного) может значительно снижать концентрацию аторвастатина в плазме крови. Механизм взаимодействия с аторвастатином и другими субстратами изофермента СУР3A4 неизвестен; однако, следует учитывать возможность этих взаимодействий при применении препаратов с низким терапевтическим индексом - в частности, антиаритмических средств III класса, например, амиодарона.

Эzetемиб/фузидовая кислота

При одновременном применении повышается риск возникновения нежелательных эффектов со стороны скелетно-мышечной системы, в том числе рабдомиолиза.

Гемфиброзил/фibrаты

Риск миопатии, вызываемой аторвастатином, может возрастать при одновременном применении с фibrатами. Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что гемфиброзил может также взаимодействовать с аторвастатином посредством ингибирования его глокурирования, что может вызывать повышение концентраций аторвастатина в плазме крови (см. раздел "Особые указания").

Колестипол

При одновременном применении с колестиполом было отмечено снижение концентрации аторвастатина в плазме крови примерно на 25%. Однако, при комбинированном применении аторвастатина и колестипола воздействие на липиды было более выраженным, чем при применении каждого из этих препаратов отдельности.

Анташид

При одновременном приеме внутрь аторвастатина и суспензии, содержащей магния и алюминия гидроксид, концентрация аторвастатина в плазме крови снижалась примерно на 35%; однако, концентрация ЛПНП при этом не менялась.

Феназон

При одновременном применении аторвастатин не влияет на фармакокинетику феназона, поэтому можно предположить, что взаимодействие с другими лекарственными препаратами, которые метаболизируются теми же изоферментами цитохрома Р450, не ожидается.

Циметидин

Исследование одновременного применения циметидина и аторвастатина не выявило значимого взаимодействия между данными препаратами.

Амлодипин

При одновременном применении 80 мг аторвастатина и 10 мг амлодипина изменений аторвастатина в равновесном состоянии выявлено не было.

Прочее

Не отмечено клинически значимого нежелательного взаимодействия аторвастатина и гипотензивных средств.

Аторвастатин не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию терфенадина в плазме крови, который метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4. В связи с этим представляется маловероятным, что аторвастатин способен существенно повлиять на фармакокинетические параметры других препаратов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4.

Таблица 1. Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику аторвастатина при одновременном применении

Лекарственный препарат, применяемый одновременно, и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC	Клинические рекомендации
Типранавир 500 мг 2 раза в день / Ритонавир 200 мг 2 раза в день в течение 8 дней (день 14-21)	40 мг в день 1 10 мг в день 20	Увеличение в 9,4 раза	В тех случаях, когда применение аторвастатина необходимо, не следует превышать дозу 10 мг аторвастатина в сутки. Пациентам требуется медицинское наблюдение.
Циклоспорин 5,2 мг/кг/день - постоянная доза	10 мг 1 раз в день	Увеличение в 8,7 раз	
Лопинавир 400 мг 2 раза в день / Ритонавир 2 раза в день в течение 14 дней	20 мг 1 раз в день в течение 4 дней	Увеличение в 5,9 раз	В тех случаях, когда применение аторвастатина необходимо, требуется снижение дозы аторвастатина.
Кларитромицин 500 мг 2 раза в день в течение 9 дней	80 мг 1 раз в день в течение 8 дней	Увеличение в 4,4 раза	В случае если доза аторвастатина превышает 20 мг в сутки, требуется медицинское наблюдение.
Саквинавир 400 мг 2 раза в день / Ритонавир 300 мг 2 раза в день в течение дни 5-7, 400 мг с дня 8, с 5 по 18 день - через 30 минут после приема аторвастатина	40 мг 1 раз в день в течение 4 дней	Увеличение в 3,9 раза	В тех случаях, когда применение аторвастатина необходимо, требуется снижение дозы аторвастатина. В случае если доза аторвастатина превышает 40 мг в сутки, требуется медицинское наблюдение.
Дарунавир 300 мг 2 раза в день / Ритонавир 100 мг 2 раза в день в течение 9 дней	10 мг 1 раз в день в течение 4 дней	Увеличение в 3,3 раза	
Итраконазол 200 мг 1 раз в день в течение 4 дней	40 мг, однократный прием	Увеличение в 3,3 раза	
Фозампренавир 700 мг 2 раза в день / Ритонавир 100 мг 2 раза в день в течение 14 дней	10 мг 1 раз в день в течение 4 дней	Увеличение в 2,5 раза	
Фозампренавир 1400 мг 2 раза в день в течение 14 дней	10 мг 1 раз в день в течение 4 дней	Увеличение в 2,3 раза	
Нелфинавир 1250 мг 2 раза в день в течение 14 дней	10 мг 1 раз в день в течение 28 дней	Увеличение в 1,7 раза	Коррекции дозы не требуется
Грейпфрутовый сок, 240 мл 1 раз в день	40 мг, однократный прием	Увеличение на 37%	Употребление значительного количества грейпфрутового сока при одновременном применении аторвастатина не рекомендуется
Дилтиазем 240 мг 1 раз в день в течение 28 дней	40 мг, однократный прием	Увеличение на 51%	При назначении или коррекции дозы дилтиазема требуется медицинское наблюдение
Эритромицин 500 мг 4 раза в день в течение 7 дней	10 мг, однократный прием	Увеличение на 33%	Необходима коррекция максимальной дозы аторвастатина и требуется медицинское наблюдение
Амлодипин 10 мг, однократный прием	80 мг, однократный прием	Увеличение на 18%	Коррекции дозы не требуется
Циметидин 300 мг 4 раза в день в течение 2 недель	10 мг 1 раз в день в течение 4 недель	Снижение менее, чем на 1%	Коррекции дозы не требуется
Суспензия, в состав которой входит магний и алюминий 30 мл 4 раза в день в течение 2 недель	10 мг 1 раз в день в течение 4 недель	Снижение на 35%	Коррекции дозы не требуется
Эфавиренц 600 мг 1 раз в день в течение 14 дней	10 мг в течение 3 дней	Снижение на 41%	Коррекции дозы не требуется
Рифампицин 600 мг 1 раз в день в течение 7 дней (одновременный прием)	40 мг, однократный прием	Увеличение на 30%	В случае если нельзя избежать одновременного приема с рифампицином, требуется медицинское наблюдение
Рифампицин 600 мг 1 раз в день в течение 5 дней (раздельные дозы)	40 мг, однократный прием	Снижение на 80%	
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в день в течение 7 дней	40 мг, однократный прием	Увеличение на 35%	Следует уменьшить начальную дозу и требуется медицинское наблюдение.
Фенофибр 160 мг один раз в день в течение 7 дней	40 мг, однократный прием	Увеличение на 3%	Следует уменьшить начальную дозу и требуется медицинское наблюдение.

Влияние аторвастатина на другие лекарственные препараты

Дигоксин

При повторном приеме дигоксина и аторвастатина в дозе 10 мг равновесные концентрации дигоксина в плазме крови не менялись. Однако при применении дигоксина в комбинации с аторвастатином в дозе 80 мг/сут концентрация дигоксина увеличивалась примерно на 20%.

Пероральные контрацептивы

При одновременном применении аторвастатина с пероральным контрацептивом,

содержащим норэтистерон и этинилэстрадиол, отмечалось повышение концентраций норэтистерона и этинилэстрадиола в плазме крови. Эти повышения концентраций следует учитывать при выборе доз пероральных контрацептивов. При одновременном применении аторвастатина и перорального контрацептива, содержащего норэтистерон и этинилэстрадиол, наблюдалось значительное повышение AUC норэтистерона и этинилэстрадиола на 30% и 20%, соответственно. Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, получающей аторвастатин.

Варфарин

При одновременном применении аторвастатина с варфарином отмечалось небольшое уменьшение протромбинового времени в первые дни приема аторвастатина; однако в ближайшие 15 дней показатель протромбинового времени возвращался к норме.

Таблица 2. Эффекты аторвастатина на фармакокинетику других лекарственных препаратов при одновременном применении.

Аторвастатин, режим дозирования	Лекарственный препарат, применяемый одновременно		
	Лекарственный препарат/доза (мг)	Изменение AUC	Клинические рекомендации
80 мг 1 раз в день в течение 10 дней	Дигоксин 0,25 мг 1 раз в день в течение 20 дней	Увеличение на 15%	Требуется медицинское наблюдение
40 мг 1 раз в день в течение 22 дней	Сральный контрацептив 1 раз в день в течение 2 месяцев Норэтиндрон 1 мг Этинилэстрадиол 35 мкг	Увеличение на 28% Увеличение на 19%	Коррекции дозы не требуется
80 мг 1 раз в день в течение 15 дней	Феназон 600 мг, однократный прием	Увеличение на 3%	Коррекции дозы не требуется

Особые указания

Перед применением препарата Аторвастатин-Тева пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестериновую диету, которую он должен соблюдать во время всего периода лечения.

Применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы для снижения концентрации липидов в крови может приводить к изменениям биохимических показателей, отражающих функциональное состояние печени. Функцию печени следует контролировать перед началом терапии, через 6 недель, 12 недель после начала приема аторвастатина и после каждого повышения дозы, а также периодически, например, каждые 6 месяцев. Повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови может наблюдаться в течение терапии препаратом Аторвастатин-Тева. Пациенты, у которых отмечается повышение активности «печеночных» трансаминаз, должны находиться под контролем до снижения их активности. В случае стойкого повышения активности «печеночных» трансаминаз до уровня, превышающего ВГН более чем в 3 раза, рекомендуется снизить дозу препарата Аторвастатин-Тева или прекратить лечение.

Препарат Аторвастатин-Тева следует применять с осторожностью у пациентов, злоупотребляющих алкоголем и/или имеющих заболевание печени в анамнезе. Активное заболевание печени или стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз, неясного генеза, служат противопоказаниями к применению препарата Аторвастатин-Тева.

Лечение препаратом Аторвастатин-Тева, как и другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, может вызвать миопатию. Диагноз миопатии следует рассматривать у пациентов с распространенными миалиями или слабостью мышц и/или выраженным повышением активности КФК (более чем в 10 раз по сравнению с ВГН). Пациентам необходимо предупредить о том, что им следует немедленно сообщить врачу о появлении необъяснимых болей или ощущения слабости в мышцах, если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. Терапию препаратом Аторвастатин-Тева не следует начинать при исходно повышенном уровне КФК в 3 раза выше ВГН (рекомендуется повторить анализ через 5-7 дней). В ходе терапии при повышении КФК более чем в 5 раз выше ВГН или при наличии подтвержденной или предполагаемой миопатии необходимо прервать прием препарата Аторвастатин-Тева с возможным возобновлением приема препарата при снижении активности КФК. Риск развития миопатии при лечении другими препаратами этого класса повышается при одновременном применении циклоспорина, кларитромицина, делавирдина, стриентола, итраконазола, ингибиторов протеаз, фибраторов, эритромицина, никотиновой кислоты или азоловых противогрибковых средств. В случае если пациент получает терапию этими препаратами или существует необходимость их применения, требуется коррекция дозы препарата Аторвастатин-Тева.

Не рекомендуется одновременное применение препарата Аторвастатин-Тева и фузидиевой кислоты. При необходимости применения фузидиевой кислоты терапию препаратом Аторвастатин-Тева следует временно прекратить.

Активность КФК перед началом терапии препаратом Аторвастатин-Тева подлежит обязательному определению у пациентов с почечной недостаточностью, гипотиреоидизмом, врожденными заболеваниями скелетных мышц, проявлениями токсичности при применении статинов или фибраторов, заболеваниями печени в анамнезе, при алкоголизме, в возрасте старше 70 лет.

При применении препарата Аторвастатин-Тева в комбинации с фибраторами, эритромицином, иммуносупрессивными средствами, азоловыми противогрибковыми средствами или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г в сутки), следует тщательно оценить возможный риск и ожидаемую пользу лечения. Во время терапии препаратом Аторвастатин-Тева необходимо контролировать появление жалоб у пациентов на боли или слабость в мышцах, особенно в течение первых месяцев лечения и в периоды повышения дозы любого препарата. В подобных ситуациях рекомендуется периодическое определение активности КФК.

При применении препарата Аторвастатин-Тева, как и других препаратов этого класса, описаны случаи рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинуреей. Терапию препаратором Аторвастатин-Тева следует временно прекратить или полностью отменить при появлении признаков миопатии или наличии фактора риска развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, общирные хирургические вмешательства и травмы, тяжелые обменные, эндокринные и электролитные нарушения, неконтролируемые судороги).

Имеются сообщения о развитии интерстициальной болезни легких (ИБЛ) у пациентов, получающих терапию статинами в течение длительного времени, проявляющуюся кашлем, одышкой и ухудшением общего состояния. В случае развития ИБЛ терапию препаратом Аторвастатин-Тева следует прекратить.

Влияние на способность управления автомобилем и работу с механизмами

О неблагоприятном влиянии аторвастатина на способность управлять автомобилем и работу с механизмами не сообщалось.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг.

По 10 таблеток в блистере из ПВХ/Ал. фольги.

По 3 или 9 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель:

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,

18 Эли Гувриц Ст., Инд. Зон, Кфар Саба 4410202, Израиль

Претензии потребителей направлять по адресу:

115054, Москва, ул. Валовая, д.35

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35/36